エネルギー散逸に主眼をおいた興奮性膜の理論

北大・薬　相沢洋二
小畠陽之助

1. 神経膜における散逸過程と共同現象

イカ巨大神経の内液灌流技術に始まった興奮性膜の物理化学的研究は，興奮現象が N_a^+ とか K^+ という特定のイオン種に対する一過性の膜透過係数の変化として記述するより，むしろ膜系における“何らかの転移現象”とみなす方がより妥当であることを明らかにした。しかし生体膜の置かれている環境は決して平衡状態にはなく，大きな落差のある電気化学ポテンシャルの場において始めて“構造”を作り，機能を発生している。事実細胞内外液の組成を等しくすると同時に，永久的に膜は死んでしまう。さらに膜の構成分子も絶えず入れ換わっていることも最近明らかにされた。従って興奮現象を単に二次元膜の相転移とみなして興奮現象を表現するだけでは明らかに不充分であり，開放系における非平衡現象ということが積極的に理論の中に組込まれていない限り，興奮現象の理論が出来上ったと考えるのは錯覚でしかない。

最近，実験的に確認された興奮性膜の不均一構造と，わずか100Å位の薄膜の内外に数10mV の電位差がかかっている状況を考え合わせると，どの様な転移であれそれを引き起す相互作用は，不均一構造間に流れる局所電流という散逸過程が担っていることも明らかである。しかしこれらを理論体系に組み入れようとすると，非線型非平衡場における協同現象という未解決の問題にぶつかる。この小論では，強い散逸過程によって誘起される共同現象として興奮現象を表現する一試みを述べることにする。

2. 膜の非一様性と局所電流

膜は興奮の過程を通して，一様な状態を取っているのではなく，ある部分は膜電位の高い興奮状態にあり，他の部分は膜電位の低い静止状態にあるという不均質な様子を示し，さらに時間的にもその様子は自発的に変化していることが実験的に知られている。ほぼ決った大きさのミクロなドメインが単位になって，all－or－none 的に静止──

興奮の二状態間を転移している。マクロな興奮状態とは，ほとんどのドメインが興奮状態にいることであり，静止状態にあるドメインが比較的多ければ膜はマクロにも静止状態にいることになる。静止ドメインと，興奮ドメインが近くにあると，膜起電力の差によって二つのドメインの間に電流が流れる。静止状態では外向き興奮ドメインでは内向き電流が流れ，過電流となり，正味の全電流は零である。外向き電流は静止ドメインを興奮状態にし，逆に内向き電流は興奮ドメインを静止状態に戻す性質をもつ。従って興奮ドメインは膜面の上で現われたり消えたりしている。これは実験的にも確認されている。そしてある程度以上のドメインが興奮すると，残りの部分も興奮して，全体としてマクロな興奮状態が安定に実現する。したがって定常的なマクロな興奮状態でも静止状態でも渦電流は極少になっており，ジュール熱としての散逸量も極少とみなせる。

ドメイン間の相互作用が渦電流に担われており，マクロ定常状態でも決して自由エネルギー極少で決っているのではない。この事からも相互作用にハミルトニアン表現を与えて相転移として，二状態の存在を導くだけでは不十分な事は明らかである。

相互作用に対して散逸過程を考慮した別の表現を与えるならば，後節で示すような散逸的開放系に対するアンサンブル理論を築く事が出来る。

3. 膜系のモデル

上に述べたドメインは all−or−none 的に A or B を取る active site と考える事が出来る。一般性を失うことなしに A=1，B=0 とすることができる。この 1 or 0 という状態はいわば平衡構造であるので，何故 1 or 0 の状態を取るのかを理論は説明するに必要がある。この点，Ising モデルのスピンに up と down が何故あるのかは統計力学が答える必要がないのと異っている。膜の active site が 1 or 0 の平衡構造をもつ事は，例えば Ligand の吸着であってもよいし，膜のタンパクやリピッドの構造転移であってもかまわない。それは実験的にもまだ確かめられていないので，ここではアプリオリに active site が 1 or 0 の平衡構造を取る事を前提とする。この平衡構造間に誘起される散逸過程によって，平衡構造自体の協同的な変化がマクロな興奮現象である。この結果現われるマクロな二つの相（静止状態と興奮状態）は，したがって散逸構造である。平衡構造が散逸過程によって変化してゆき，マクロな定常状態に落ちつくことになる。この問題は“散逸構造と平衡構造の拮抗”と呼べるで

あろう。1 or 0 の状態をとるとした平衡構造の転移と，局所電流による散逸過程によって誘起される散逸構造の転移を一つの理論のワク内に表現する事は極めてむづかしい点があるが，平衡構造の変化が瞬間的に短い時間で終るという近似が正しければ，散逸構造の変化だけに力学的な表現を与えれば十分である。以下の節に於いては，(1) 膜系に於けるマクロな二状態の存在を散逸構造として導き出す事，(2) その二状態間の転移に対して，力学的表現を与える事の二つを中心に述べる。

4. 開放系のアンサンブル理論

興奮性膜系の状態を自由エネルギー極小の原理で指定するのは不充分な事は繰返し述べてきた。膜が巨視的に静止，又は興奮状態にあれば，近似的に線型領域で確立された Onsager の原理が適用できよう。しかし状態間の転移を含む興奮現象を取り扱うとき膜の状態を規定するポテンシャル関数は何であろうか。それはすでに述べたように，局所渦電流によるエネルギー散逸量が極少という変分原理であろうと予想される。さらに何かしらの変分原理があるという事は，膜興奮に於ける転移が共同現象であるという事から強く暗示される。実際，アンサンブル理論を作った場合には，この変分原理を定性的に裏付けるものでなければならない。

膜系の状態は，各々の active site が 0 or 1 のいずれかの値をとるかによって一義的に決まる。その状態を指定するのに最も適切な変数は，全系のエントロピー生成量σである。このσが一定の状態は同じ確率で生じるものと考えられる。このような，いわばσに対して等重率が成立するような系を，理想の散逸開放系と定義することにする。即ち，膜系を“理想の開放系”としてモデル化した事になる。この等重率の仮定は，開放系にエルゴード仮定を持ち込んだ事に対応している。この仮定から単位時間に決まった量のエネルギーQを，均質なNコの不可逆的な熱機関が散逸せねばならないとき，一コ当りQ/N だけ散逸する状態が Most Probable であるという等分配則を導く事は容易である。膜系に於けるエネルギーを散逸する機関とは，局所渦電流の事である。この渦電流は互いに相互作用をしているので，実際には膜系は理想系とはならないが，等重率は成立すると仮定する。

エネルギー散逸量によって系の状態確率を与えるとき，その分布関数について考えよう。上の等重率の仮定から理想系の場合には，ギブス分布に対応してやはり指数関数的

9

分布が導かれるが，ここでは別の方から考察してみよう。(1) 散逸量に対して，普遍的な分布があるか。(2) あるとすればその関数形は如何になるか。この二つの問題を順に考える。分布又はアンサンブルを考える一番の前提は，系のエルゴード仮定にある。非平衡状態下の膜系においても，局所平衡が成立するぐらいのゆるやかな現象を追う限り，その前提にエルゴード性を仮定する事は妥当と思われる。散逸量Qが，系のエネルギーEだけで決まっているとすれば，確率分布はQの関数として表わせることになる。しかし，EだけでQが決まっているとするのは，大きな仮定である。このように現在の弧立系のエルゴード性から，(1) の問題に答えてゆくためにはまだ困難があるが，次に散逸量を確率変数と解釈する立場からその問題を考えてみよう。全系の散逸量Qは巨視的な量であり，個々の渦電流の担う散逸量 qi はそれに比して無限に小さい。このことから qi は，わずかな摂動によって変化するため確率変数とみなす事が出来る。したがって中心極限定理のように，和 Σqi （$\fallingdotseq Q$）に対し何か普遍的な確率分布が期待される。この解釈は，平衡理論のギブス分布を中心極限定理から説明したヒンチンの立場に対応している。つぎに，(2) の問題を考えてみる。散逸量 Q がほとんど Summable な量である事から，分布関数は指数関数的な分布となる。この $e^{-\gamma \cdot Q}$ （γ は正の定数としておく。）という分布が開放系を特徴附けるアンサンブルを形成する。このアンサンブルは，平衡に近い線形領域ではすでに知られている分布（ギブス分布 e^{-BE} やアインシュタインのゆらぎの分布 $\exp[(S-S_0)/R]$） に一致する必要があるが，線型散逸過程 $\frac{\alpha}{dt} E \equiv -Q = -\frac{-E}{\tau}$ 及び $T \cdot \frac{ds}{dt} \equiv Q = -\frac{S-S_0}{\tau}$ から実際そうなっていることが分る。ここでは $\gamma = \tau / kT$ という意味を持つ事になる。一般の非線型領域では上の分布関数を直接確かめる手段を現在我々はもたないので，それは先に述べた考察から導かれた仮設でしかない。この仮設の上にアンサンブル理論から巨視的な定常状態を分配関数の方法によって導き出すことは，平衡理論にならって容易に行える。

5. 散逸分配関数

興奮ドメインの電導度および膜起電力を，$g a$ 及び Ea とし，静止状態のそれらを，$g r$, Er とする。さらにドメイン間のコンダクタンスを Gij とすると，全系の散逸量Qは，

$$Q = \Sigma \{ \sigma_i \, ga \, (V_i - E_a)^2 + (1 - \sigma_i) \, gr \, (V_i - E_r)^2 \} \triangle A$$
$$+ \frac{1}{2} \sum_{i,j} G_{ij} \, (\sigma_i - \sigma_j)^2 (E_a - E_r)^2$$

となる。ここで V_i，σ_i は i 番目ドメインの膜電位及び状態（興奮のとき1，静止のとき0） である。二次元のモデルによって，最近接相互作用及び分子場の近似を用い，V_i = Vconst. という Voltage－Clump の実験条件を考慮すると，平均の興奮の割合 $<\sigma>$ と膜電位Vとの関係式が得られる。さらに膜を通過する全電流が零という実験条件を考慮すると，$<\sigma>$ と V と二つの関係式から，それを同時に満足する点として定常状態が得られる。実験的に求められている値をgおよびEに与えると，適当なγに対して三つの定常状態が得られる。これらは，巨視的な静止及び興奮を与える安定な定常状態と，域値の状態を与える不安定状態に対応している。分配関数の方法から，これらの定常状態を導く計算は省略するので，原論文を参照して頂きたい。この$<\sigma>$－V の関係から，実験的に得られるN－型の電流電圧関係式を導く事も容易である。以上が開放系のアンサンブル理論から導かれる結果であるが，次に転移の力学的な側面を考察する。

6. 興奮の力学

興奮の力学を考える場合，ハミルトニアン力学のようなアプリオリな原理はないので，現象論的に運動方程式を組み上げてゆく。膜の状態変数として，平均の興奮割合Pと，膜電位Vを考える。これらは丁度，示量変数及び示強変数に対応している。さらに運動方程式に組み込まれなければならない次の三つの事実を考慮する必要がある。 (1) 局所電流の強さが興奮の一般化力である。 (2) 膜電位に対する域値 V_c が興奮を制御している。 (3) 興奮を戻そうとする非マルコフ的な不可逆過程がある。この第3は，透過したイオンの累積によるメモリー効果に代表される。

これらから，興奮の一般化流れ $J = \frac{dp}{dt}$ と，膜電位の時間変化 $\frac{dV}{dt}$ は次のようになる。

$$\frac{dp}{dt} = a (V - V_c) \, p (1 - p) - b \cdot p \int_{-\infty}^{t} (V - Er) \, \varphi (t - \tau) \, d\tau$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{-1}{C}\{ g_a p(V-E_a) + g_r(1-p)(V-E_r)\} + G^*\{\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial y^2}\}$$

a，b は反応係数，c は膜のキャパシタンス G^* は膜面にそった x および y 方向に対するコンダクタンスであり，過電流の非局所的効果を考慮したものである。$\varphi(t)$ は余効関係で $e^{-\frac{t}{T^*}}$ という指数関係で近似することにすると，上の一組の方程式は数値的に解くことが出来る。上の式で D が小さいか，又は T^* が小さいとすると，近似的に定常解が得られるが，そのとき得られる p−V 関係は前章で，アンサンブル理論から得られた $<\sigma> - V$ 関係と定性的に一致している。このことは，先のアンサンブルの構成の仕方が三つの実験事実を正しく含んでいた事を示している。また，実際に二式を解いて得られる興奮のパターンは実験とよく一致しているが，その結果については省略するので原論文を参照して頂きたい。上式の非マルコフ性は興奮が弧立波（ソリトン）として伝わる事を可能にしている重要な効果である。ここではこのソリトンは，今までプラズマ，流体力学や格子振動で知られているソリトンとは性質が違っている事だけを述べるに止める。

7. 終りに

興奮性膜は，それが常に外からのエネルギー及び物質の供給又は流れを受ける事によって巨視的状態を維持しているという意味で典型的な開放系である。さらに特異な系である点は，各要素間の相互作用が強い散逸過程に担われており，それによる構造変化という興奮現象を示す点である。ここで提案したアンサンブルの考え方は，他の系にも適用できるであろうか。その根拠であるエルゴード問題や，中心極限定理との関係を正しく附けるには，Onsager や Machlup の理論を非線型領域へ拡張することをしなければならないのかもしれない。また現象論的運動方程式に含まれたような平衡構造の転移と散逸構造の転移を同時に含む理論を作るにはどうすればよいか，等々多くの基礎的な疑問を残しているが，今後はそのような方向に話を進めてゆこうと考えている。最後に研究会での多くの有益な討論に感謝したい。